

公開特許公報

昭53-20413

⑩Int. Cl²
A 61 K 9/10

識別記号

⑩日本分類
30 C 41⑩内整理番号
6617-44

⑩公開 昭和53年(1978)2月24日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全2頁)

⑩安定なダントロレンナトリウムの製剤

⑩特 願 昭51-95258

⑩出 願 昭51(1976)8月10日

⑩發 明 者 寺尾純一

東京都板橋区高島平2丁目32番
2-1408号

同 河村成男

浦和市岸町6丁目16番13号

⑩發 明 者 三富光男

東京都足立区大谷田1丁目23番
2号

⑩出 願 人 山之内製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目
5番地1

⑩代 理 人 佐々木晃一

明細書

1 発明の名称：安定なダントロレンナトリウム製剤

2 特許請求の範囲

(1) 1-[5-(p-ニトロフェニル)フルフリリデン]アミノヒダントインナトリウム水和物(以下、ダントロレンナトリウムと略す)にアルカリ金属の正塩及び水素塩からなる群から選択された1または2以上を配合してなる懸濁した場合の溶液のpHが9~11である安定なダントロレンナトリウム製剤。

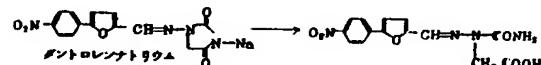
(2) ドライシロップまたは懸濁液である特許請求の範囲第1項記載の安定なダントロレンナトリウム製剤。

3 発明の詳細な説明

本発明はダントロレンナトリウム(Dantrolene Sodium)にアルカリ金属の正塩及び水素塩からなる群から選択された1または2以上を配合してなる安定なダントロレンナトリウム製剤に関する。

ダントロレンナトリウムはヒダントイン環を有する持続性の骨格筋弛緩剤であり、中枢神経系及び脊髄疾患による骨格筋の痙攣等に対して極めて有用な医薬である。

しかしダントロレンナトリウムは水に懸濁した場合、非常に不安定で下式の如く急速に加水分解を受けヒダントイン環が開裂する為、その活性が低下するという欠点を有している。



そこで本発明者等はダントロレンナトリウムの分解防止について種々検討した結果ダントロレンナトリウムにアルカリ金属の正塩または水素塩の1または2以上を添加することにより溶液中におけるダントロレンナトリウムの分解が防止されるという新知見を見出した。

本発明で用いられるアルカリ金属の正塩とは化学上許容されるものであって、たとえば、クエン酸ナトリウム、コハク酸ナトリウム、酒石

酸ナトリウム、酒石酸カリウム、リンゴ酸ナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム等であり、さらにアルカリ金属の水素塩とは炭酸水素ナトリウム、リン酸二ナトリウム、リン酸二カリウム等である。

本発明の製剤におけるダントロレンナトリウムとアルカリ金属塩との配合割合は、溶液 1 ml 中、ダントロレンナトリウム 1 ～ 50 mg に対し、アルカリ金属塩 1 ～ 50 mg 好ましくは 2 ～ 30 mg であり、この際の pH は 9 ～ 11 である。本発明の製剤は、懸濁液として調整できるが、投与時液剤とする粉末状あるいは顆粒状のドライシロップ（用時懸濁型のシロップ剤を意味する）とすることもできる。

次に本発明の製剤の安定効果を示す実験例を記す。

実験例：下記の各懸濁液を褐色シロップ瓶に充填し、40°C 7 日間保存した後残存するダントロレンナトリウムを薄層クロマトグラフィーにより分解物を分離後、吸光度法により測定した。

-3-

ステアリン酸ポリオキシル 40）、ポリオキシエチレンソルビタンモ）オレイン酸エステル（局方・ポリソルベート 80）等の界面活性剤を添加してもよい。

実施例 1

精製水にショ糖 25 g、クエン酸ナトリウム 850 mg、バラオキシ安息香酸メチル 200 mg を溶解し、ダントロレンナトリウム 500 mg を懸濁させた後、精製水を加えて全量を 100 ml とする。

実施例 2

精製水にショ糖 25 g、酒石酸カリウム 113 g、バラオキシ安息香酸メチル 200 mg を溶解しダントロレンナトリウム 500 mg を懸濁させた後、精製水を加えて全量を 100 ml とする。

実施例 3

精製水にショ糖 25 g、コハク酸ナトリウム 810 mg、バラオキシ安息香酸メチル 200 mg、カルボキシメチルセルロースナトリウム 1 g を溶解しダントロレンナトリウム 500 mg を懸濁させた後、精製水を加えて全量を 100 ml とする。

成 分	量 (mg/ml)	調整時の pH	残存率 (%)
A ダントロレンナトリウム	5.0	10.2	7.04
B ダントロレンナトリウム クエン酸ナトリウム	5.0 8.5	9.6	9.82
C ダントロレンナトリウム 酒石酸カリウム	5.0 11.3	10.0	9.24
D ダントロレンナトリウム コハク酸ナトリウム	5.0 8.1	9.6	9.97
E ダントロレンナトリウム 塩化ナトリウム	5.0 5.8	9.5	9.84

この結果から明らかのように本発明はダントロレンナトリウムの加水分解を十分阻止する事ができる。

なお、本発明の製剤は通常経口投与されるものであるから、必要に応じてショ糖、マンニット及びソルビトール等の甘味料カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース等の懸濁化剤、ヒドロキシプロビルセルロース、ポリビニルビロリドン等の結合剤、バラオキシ安息香酸メチル、バラオキシ安息香酸プロビル等の保存剤、食用色素等の着色剤、芳香剤、ポリオキシエチレンステアリン酸エステル（局方

-4-

実施例 4

精製水にショ糖 25 g、塩化ナトリウム 580 mg、バラオキシ安息香酸メチル 200 mg を溶解しダントロレンナトリウム 500 mg を懸濁させた後、精製水を加えて全量 100 ml とする。

実施例 5

ダントロレンナトリウム 500 mg、クエン酸ナトリウム 850 mg、バラオキシ安息香酸メチル 200 mg 及び粉糖 23.3 g に結合剤としてヒドロキシプロビルセルロース 150 mg を加えて顆粒剤とする。この顆粒剤に用時水を加えて 100 ml とする。

代理人 佐々木 真一